

当院の限局型小細胞肺癌に対する

involved field による化学放射線療法の治療成績

山梨県立中央病院 放射線治療科 松田正樹 大栗実彦
山梨大学医学部 放射線科 萬利乃寛 大西洋

要旨: Involved-field radiotherapy (IFRT)は、従来行われてきた予防的リンパ節照射 (elective nodal irradiation: ENI)を、主に有害事象を軽減するために省略する方法であるが、限局型小細胞肺癌での有用性は確立されていない。そこで今回、当院の限局型小細胞肺癌に対する IFRT による化学放射線療法の治療成績、有害事象、初回再発形式について retrospective に検討した。2年全生存率は75.3%であり、Grade3以上の有害事象(特に食道炎と肺臓炎)を軽減することができた。また、照射野外リンパ節再発も11.8%と臨床的に許容できる範囲であった。

キーワード: 限局型小細胞肺癌、放射線治療、involved field、治療成績、有害事象

はじめに

Elective nodal irradiation (ENI)とは肉眼的病変がないリンパ節領域への予防的照射を意味する。一方、involved-field radiotherapy (IFRT)は ENI を省略して肉眼的病変に限局した照射方法である。IFRT のメリットとして、①肉眼的病変への線量増加、②リスク臓器(肺、食道など)への線量低減が知られている。

European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendation によると切除不能非小細胞肺癌に対して ENI は推奨されていない。同様に、限局型小細胞肺癌についても「PET-CTによるリンパ節診断を行った場合」に限り ENI は推奨されないとされている¹⁾。ただし限局型小細胞肺癌に対する IFRT の報告が少なく、エビデンスは確立されていないのが現状である。

そこで今回、当院における限局型小細胞肺癌に対する IFRT による化学放射線

療法の治療成績、有害事象、照射野外領域再発およびその救済治療について retrospective に検討した。

対象と方法

対象は2011年8月から2017年4月までに当院で化学放射線療法が施行された限局型小細胞肺癌17症例。年齢は59-79歳(中央値68歳)。男性12例、女性5例の治療成績を retrospective に検討した。Union for International Cancer Control (UICC)第7版による病期分類はIIA期: IIIA期: IIIB期=3: 9: 5。放射線療法は通常分割照射(60-70Gy/30-35回/6-7週、conventional fractionation: CF)14例、加速過分割照射(45Gy/30回/3週、accelerated hyperfractionation: AHF)3例。治療前のPET-CTは7例(41%)で施行された。化学療法は全例で早期同時併用として、CCDP+ETP: CBDCA+ETP=10: 7であった。1次治療後7例(41%)に予防的全脳照射(prophylactic cranial

irradiation: PCI)が施行された。

治療計画装置として XiO(エレクタ社製)もしくは Pinnacle(フィリップス社製)を使用した。肉眼的腫瘍体積(gross tumor volume:GTV)は肺野条件 CT で認められる原発巣、および腫大した肺門・縦隔・鎖骨上窩リンパ節とした。臨床的標的体積(clinical target volume: CTV)はGTVと同一に定義し、ENIを省略した。計画標的体積(planning target volume: PTV)は X 線透視などで症例ごとに呼吸性移動を観察し、5-10mm のマージンを付加した。マルチリーフコリメータのマージンは5mmを基本とした。

三次元原体照射により6MVまたは10MVのエネルギーの X 線を使用した。また、線量分布計算アルゴリズムとして superposition 法を用いた。照射方法として、前後対向二門で治療を開始し途中で斜入対向二門に変更した照射が10例、前後斜入四門照射が6例、前後側方三門照射が1例であった。呼吸性移動対策は自由呼吸照射: 吸気息止め照射=15: 2。後者には胸腹 2 点式簡易型呼吸モニタ装置「アブチェス」(エイペックスメディカル社製)を用いて、胸壁および腹壁の動きを合わせて表示しながら呼吸停止下で照射する方法を採用した。

対象者の情報について放射線科および呼吸器内科担当医の診療録記載に従い、retrospective に解析した。Kaplan-Meier 法を用いて全生存率を評価した。また、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver. 4.0 を用いて有害事象を評価した。さらに、初回再発形式を検討した。

結果

追跡期間は2-67ヶ月(中央値 28ヶ月)。追跡期間中死亡者数は8例、原病死: 他

病死: 原因不明=6: 1: 1であった。2年全生存率は75.3%であった(図1)。また2年局所(照射野内)制御率は90%であった。

初回再発形式を表1に示す。

有害事象として Grade3 以上の食道炎および肺臓炎は認めなかった(表2)。全例で Grade3 以上の好中球数減少を認めたが、血液毒性による放射線治療の中断は8例(47%)であった。

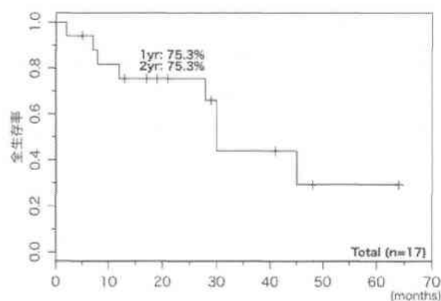


図1 全生存率

表1 初回再発形式

局所再発		1 (5.9%)
リンパ節	照射野内	1 (5.9%)
	照射野外	2 (11.8%)
遠隔転移再発		6 (35.3%)

考察

限局型小細胞肺癌に対する化学放射線療法でENIを施行した場合、Grade3以上の食道炎と肺臓炎がそれぞれ32.5%、6.8%と報告されており²⁾、照射範囲の拡大による有害事象の増加が問題とされてきた。一方、肉眼的病変に限局したIFRTでは照射野外からのリンパ節再発が懸念されるが、Van Loon JらはPET-CTをもとにリンパ節診断を行った場合に照射野外のみのリンパ節再発は3%と報告している³⁾。これは非小細胞肺癌に対してIFRTを施行した場合の照射野外リンパ

節再発率(2%)と同等であり⁴⁾、臨床的に許容できる範囲と考えられる。

自験例において、2年全生存率は過去の報告と比較して遜色なく、Grade3以上の有害事象(特に食道炎と肺臓炎)を軽減することができた。Grade3/4の好中球数減少を全例に認めたが、治療完遂率は良好であった。照射野外リンパ節再発を2例(11.8%)に認めたが、うち1例は遠隔転移再発を併発、もう1例は救済化学療法により制御が得られたため、全生存率への寄与は少ないと考えられた。しかし、いずれの症例も治療前のPET-CTが未施行であったためリンパ節転移を正確に指摘できず、前述の報告³⁾よりも高い再発率を認めた可能性が考えられる。今後の治療前PET-CT診断の有用性評価の必要性が示唆された。

本研究の問題点としては、研究デザインがretrospectiveであったこと、症例数が少ないこと、観察期間が十分でなかった点が上げられ、今後は多施設でENI群とIFRT群の比較試験をprospectiveに検討する意義があると考ええる。

結語

当院における限局型小細胞肺癌に対するIFRTによる化学放射線療法の治療成績について報告した。今回の結果では、ENIの省略による治療成績低下は観察されず、有害事象は既出の報告より軽減されていた。今後さらに症例集積を重ねる必要がある。

引用文献

1) De Ruyscher D, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision

radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol* 2017; 124: 1-10.

2) Turrisi AT, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med*. 1999; 340: 265-271

3) Van Loon J, et al. Selective nodal irradiation on basis of 18 FDG-PET scans in limited-disease small-cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77:329-336.

4) De Ruyscher D, et al. Selective mediastinal node irradiation based on FDG-PET scan data in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 62(4): 988-994

5) Faivre-Finn C, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18: 1116-1125

表2 有害事象(CTCAE ver. 4.0)

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	≥Grade1
好中球数減少	0	0	1	16	0	17 (100%)
発熱性好中球減少症	0	0	8	1	0	9 (52.9%)
貧血	2	7	5	0	0	14 (82.4%)
血小板数減少	2	1	2	3	0	8 (47.1%)
食道炎	5	5	0	0	0	10 (58.8%)
肺臓炎	8	8	0	0	0	16 (94.1%)
放射線性皮膚炎	3	2	1	0	0	6 (35.3%)

表3 小細胞肺癌に対する化学放射線療法の報告

報告者年	症例数	ENI	化学療法	線量分割 (Gy/回/週)	全生存率 (%)	照射野外 LN再発(%)	好中球数減少 ≥G3(%)	食道炎 ≥G3(%)	肺臓炎 ≥G3(%)
Turrisi ²⁾ (1999)	211	Yes	CDDP+ETP	45/30/3	2yr: 47	NA	80.6	32.5	6.8
Van ³⁾ (2010)	60	No	CBDC+ETP	45/30/3	2yr: 35	3	NA	11.7	5.0
Faivre ⁴⁾ (2017)	274	No	CDDP+ETP	45/30/3	2yr: 56	NA	74.1	19	2.4
	273	No	CDDP+ETP	66/33/7	2yr: 51	NA	64.6	18.5	2.6
Current study	17	No	CBDC+ETP/ CDDP+ETP	45/30/3 60-70/30-35/6-7	2yr: 75	11.8	100	0	0

ENI: elective nodal irradiation, LN: lymph node